

Vélemény Lente Gábor:  
*A biológiai kiralitás eredetét értelmező  
kémiai reakciók modellezése*  
című MTA Doktori értekezéséről

2013. január 10.

## 1. Bevezetés

Lente Gábor igen kiterjedt tudományos tevékenységéből doktori értekezése témájául a királis reakciók determinisztikus és sztochasztikus modelljeivel foglalkozó munkákat foglalta össze.

A motivációt tartalmazó bevezetés után alapos irodalmi összefoglalót kapunk külön-külön a kísérletekről és az elméleti vizsgálódásokról, ahonnan kiderül, hogy a kiralitás eredetét magyarázó sztochasztikus modellek nagyon hiányoztak a korábbi tanulmányokból. Rövid termodinamikai kitérő után következik a dolgozat legjobb része: a CDS modell definíciója után részletes kifejtését kapjuk a sztochasztikus térképezésnek, ami igazi áttörést jelent: általános módszert ad ugyanis arra, hogy mikor érdemes determinisztikus modellt használni, és mikor kell sztochasztikust. Ebben a témakörben idáig Kurtz általános (de nem teljesen általános) eredménye volt ismert a két modell hasonlóságáról, továbbá a momentumokra vonatkozó egyenletek. A két modell esetenkénti kvalitatív különbözőségét pedig gyakran illusztrálták példákon. A dolgozat tartalmi részét a kísérleti eredmények CDS modellen alapuló meggyőző értelmezése zárja.

## 2. Tartalmi kérdések és megjegyzések

**8. oldal, 6–7. sor** Ezt követően egy szabadalmi dokumentumban... – Hogyan lehetséges, hogy szabadalmat jelentettek be olyan eredményről, amely tudományos publikációban már megjelent?

**15. oldal, 17–18. sor** ...kezdeti kiegyensúlyozatlanságot erősíti fel. Az



irreverzibilis Frank-modell determinisztikus modelljében a stacionárius enantiomerfelesleg pontosan akkor különbözik nullától, ha a kezdeti koncentrációk különbözőek. Az állítás nyilván igaz a

$$\dot{a} = -a(g \circ r + g \circ s) \quad \dot{r} = a g \circ (r) \quad \dot{s} = a g \circ (s)$$

alakú egyenletekre is, ha  $g$  csak pozitív értékeket vesz fel; kérdés, lehet-e tovább is általánosítani?

**15. oldal, –2. sor** A fenti irreverzibilis modell elsőrendű lépéseinek sebessége nem függ a keletkező királis molekulafajta koncentrációjától, tehát a reakció el tud indulni, ha kizárólag az akirális előanyag van jelen. (Cruz és mtsai cikkének első ábráján épp ilyen kezdeti feltétel szerepel.)

**16. oldal, 13. sor és 118. oldal, 25. sor** Hatféle vs. négy különböző típusú. A hatból négyet tartott meg a Jelölt?

**17. oldal, 22–23. sor** Sajnálatos, hogy itt a Jelölt nem adja meg, milyen értelemben használja a részletes egyensúly és a mikroszkopikus reverzibilitás fogalmát, ezek ugyanis az irodalomban sokféleképpen szerepelnek, egyes szerzőknél például azonos értelemben. (A mikroszkopikus reverzibilitás számomra igen laza definíciója később, a 42. oldalon megjelenik.) A determinisztikus reakciókinetika modern elméletében használatos módon (lásd például [1]) egy (tömeghatás kinetikájú) modellt részletesen kiegyensúlyozottnak nevezünk, ha létezik olyan pozitív stacionárius koncentrációvektor, amellyel számolva minden reakciólépés sebessége azonos a reakciólépés megfordításának sebességével. Megjegyzendő, hogy a sebességi együtthatók két különböző irányban vett szorzatának egyenlősége a körök mentén ennek sem nem szükséges, sem nem elégséges feltétele. Célszerű a mikroszkopikus reverzibilitás fogalmát fenntartani a CDS modell esetére; szemben azzal a (szintén előforduló) definícióval, amely a két irányban vett sebességi együtthatók egyenlőségével definiálja ezt a fogalmat, ez ugyanis nem látszik hasznosnak.

Nevezhetjük a reakció viselkedését szabályosnak (Horn és Jackson terminológiájával kvázitermodinamikusnak), ha minden sztöchiometriai kompatibilitási osztályban létezik egyetlen pozitív stacionárius pontja, amely relatíve aszimptotikusan stabilis. Shear, Higgins és Volpert 70-es évekbeli eredményei mutatják, hogy a szabályos viselkedésnek a részletes kiegyensúlyozottság elegendő (de nem szükséges) feltétele. Feinberg és Horn kimutatta, hogy a komplexkiegyensúlyozottság is elegendő, bár szintén nem szükséges feltétele a szabályos viselkedésnek. A komplexkiegyensúlyozottságnak viszont egyszerűen ellenőrizhető elegendő feltétele az, hogy a reakció gyengén megfordítható és deficienciája nulla.

Mindezek az eredmények olyan Ljapunov-függvények alkalmazásán alapulnak, amelyek emlékeztetnek a szabadentalpiára.

Nagyon kevésbé meglepő mindezek után, hogy egy olyan modellben, amelynek deficienciája 2, a szabadentalpia rendszer szerinti deriváltja nem negatív. Az is világos a fentiekből, hogy a szabályos viselkedés (a Jelölt terminológiájában: megfelelés a 2. főtételeknek) nem vonja maga után nemhogy a részletes egyensúlyt, de még a komplex kiegyensúlyozottságot sem.

**20. oldal** Néhány további magyar szerző a sztochasztikus kinetika irodalmából: Botár László, Lengyel Béla, Prékopa András, Révész Pál, Török Ferenc stb.

**21. oldal, 1. sor** Az egyenletek száma (tömegmegmaradásnak eleget nem tevő, tehát például be- vagy kiáramlást leíró rendszerekben) lehet – megszámlálhatóan – végtelen is, ami szintén okozhat gondokat.

- 21. oldal, 6. sor** A rendezőfüggvénynek nem *kihagyások nélkül*nek, hanem inkább invertálhatónak (és az inverzének könnyen számolhatónak) kell lennie. Kérdés, hogy nem felel-e meg erre a célra (egyszerűbb esetekben) a

$$(c_1, c_2, \dots, c_k) \mapsto 2^{c_1} 3^{c_2} \dots p_k^{c_k}$$

függvény, ahol  $p_k$  a  $k$ -adik prímszám? Néhány anyagfajta és néhány molekula esetén a megjelenő függvényértékek még kezelhetőnek tűnnek.

- 21. oldal, –4. sor** A determinisztikus és a sztochasztikus modell közti kapcsolatot fejezik ki a momentumokra vonatkozó egyenletek is. Továbbá: Kurtz feltételezi a részletes kiegyensúlyozottságot. Lát-e a Jelölt valami reményt a tétel kiterjesztésére?

- 23–24. oldal** A sztochasztikus szimulációról kétségtelenül Gillespie írta a legtöbb cikket, de az algoritmus Doob tételén alapul (amely szerint tiszta ugró Markov-folyamatok két ugrása között – megfelelő paraméterű – exponenciális eloszlású időtartam telik el), és Schaad 1963-ban, Lindblad és Degn 1967-ben, Hanusse 1973-ban speciális esetekre már közölte. Általános közelítő és pontos programjaink 1972-ben, illetve 1976-ban készültek el (Sipos Tamással, Érdi Péterrel és Hárs Verával közösen), jelenleg a *Mathematicában* megírt változatot használjuk. Gillespie legújabb cikkeiben kétségtelenül találhatók hasznos gyorsítási ötletek.

- 28. oldal** Plasson és mtsai modelljében nem szerepel az akirális előanyag, ezért minőségileg más, mint Saito és Hyuga modellje, illetve a Fank-modell.

- 31. oldal, 5. sor**  $G_{\text{shift}}$  jelentése?

- 35. oldal, 6. sor** A modellről igazolható, hogy a paraméterek és kezdeti feltételek bármely értéke esetén stacionárius végállapothoz vezet. Ez nyilván úgy értendő, hogy a Saito és Hyuga konkrét modelljének létezik aszimptotikusan stabilis stacionárius pontja. (Hiszen általában CSTR-ben előfordul multistacionaritás, határciklusok és káosz egyaránt.)

- 35. oldal, 21. sor** az áramlás hatása... Ez igaz, de nem triviális.

- 35. oldal, –4. sor** Annál kevésbé meglepő, hiszen az előző mondat szerint a kibővített modell formálisan azonos a korábbival, csak mások a sebességi együtthatók.

- 36. oldal** Valóban lényegtelen kérdés, de nem értem, hogyan merülhet fel, hogy egy energiára nézve nyílt rendszert zártnak nevezzen valaki; lehet anyagra nézve zártnak nevezni.

- 43. oldal, (E4.19)** Ezzel – a sajnálatosan elterjedt – egyenlettel az a probléma, hogy nem tesz különbséget a kinetikai szempontból különböző  $A + 2R \rightarrow 3R$  és  $A + R \rightarrow 2R$  reakciólépések között.

- 43. oldal** Mi az, hogy elemi reakció? (A IUPAC definíciója [An elementary reaction is a chemical reaction in which one or more of the chemical species react directly to form products in a single reaction step and with a single transition state.] tautologikus és ellentmondásos.) A későbbiekből szerencsére kiderül, hogy itt pontosan azt jelenti, hogy sebességét a kinetikai tömeghatás törvénye adja meg.

- 46–49. oldal** Az irreverzibilis háromszögreakció gyengén megfordítható, deficienciája nulla, tehát szabályos viselkedésű. (Ettől még a koncentráció-idő függvények képesek lehetnek oligooszillációt mutatni, például amikor az összes sebességi együttható azonos.)
- 51. oldal, 31. sor** Amikor könyvre hivatkozunk, érdemes megadni az oldalszámot is (bár talán épp itt nem ...).
- 57. oldal, (E5.26)** Nem szerencsés a  $t$  argumentum elhagyása.
- 57. oldal** az állapotvalószínűségek minden információt megadnak Csak az átmenetvalószínűségekkel együtt! Rögzített állapotvalószínűségek mellett még az se biztos, hogy a folyamat Markov-tulajonságú.
- 59. oldal, 6. sor** „függetlenmolekula-megközelítés” Azonos ez Fredrickson [2] módszerével?
- 65. oldal** Nyilván az  $(1, 0, 0)$  kezdeti feltétel mellett.
- 70. oldal** McQurrie [3] közöl olyan javítást, amelyben a hipergeometrikus függvény szerepel, de nem tudom, hogy ugyanarra vonatkozik-e.
- 74. oldal, 1. bekezdés**  $s_0$  és  $[S]_0$ ?
- 104. oldal, 9. sor** nem alkalmazható Kurtz tétele olyan megfordítható reakciókra vonatkozik, amelynek determinisztikus modellje részletesen kiegyensúlyozott.
- 6. fejezet** Az illesztéseknél jó lenne látni a reziduálokat.
- 108. oldal** Az Asakura-reakcióra adott másodrendű modell meredekebb eloszlásfüggvényt ad, mit az elsőrendű, ezáltal jobban közelíti a kísérleti adatokat. Az illesztés szempontjából nem lenne-e célszerű magasabbrendű katalízist figyelembe venni (ami azután persze kémiai szempontból vet fel értelmezési problémákat)?
- 135. oldal** A reprodukálhatatlanság és a sztochasztikus jelleg viszonyáról szól Singer [6] cikke, talán érdekes lehet.

### 3. Értékelés

A Jelölt tézisei közül a 3.6. és 3.14. számút részben újnak tartom, a többit új tudományos eredménynek fogadom el, sőt, kiemelkedően fontosnak tartom az 1. és a 8–12. tézist, Lente Gábor értekezése átlagon felüli munka, a sztochasztikus kinetika valóságos kísérletekre való alkalmazásával (több területen is) és a sztochasztikus térképezés kidolgozásával nemzetközileg is jelentős eredményeket tartalmaz – amint azt a hivatkozások magas száma és egyéb elismerései is mutatják –, és mindezek alapján javaslom

**a nyilvános vita kitűzését és értekezés elfogadását.**

### 4. Függelék

Az alábbi apróbb észrevételek és javaslatok esetleg a továbbiakban is hasznosak lehetnek, hiszen a Jelölt szerkesztőként is tevékenykedik. De a részletek előtt: az értekezés fogalmazását és külső alakját tekintve egyaránt gondos munka.

## 4.1. Rendszeres hibák

A kívánatosnál (nulla) többször fordul elő néhány kifejezés:

**történik, történő:** 14., 18., 20., 23., 59., 74., 116., 118., 133. oldal;

**lehetővé vált, lehetséges, van lehetőség, lehetőség nyílt:** 14., 36., 56., 63., 71., 108., 125., 132., 133., 135. oldal;

## 4.2. Változtatási javaslatok

Örültem volna annak, ha a Jelölt elkerüli a termodinamika II. főtételel szokásosan társított érzelemdús igéket, amilyen a megenged, megtilt, megsért (megsértődik...?).

Az elterjedt *analitikus* kifejezés helyett a (senki más által nem használt) *szimbolikus* kifejezést jobbnak tartom.

A képletek részei a mondatoknak, tehát utánuk – szükség esetén – pont, illetve vessző jár.

5. oldal, 12. sor:  $^{3-5} \rightarrow ^{3-5}$

(A hasonló jellegű hibákat további előfordulásuknál nem jelzem.)

7. oldal, 7. sor: túl menő  $\rightarrow$  túlmenő

7. oldal, 8. sor: lényegre törően  $\rightarrow$  lényegretörően

7. oldal, 13. sor: hivatkozza  $\rightarrow$  idézi

7. oldal, –4. sor: jelenségeket  $\rightarrow$  jelenségek

9. oldal, 5. sor: aminosvak  $\rightarrow$  aminosavak

10. oldal, 13. sor: reakció  $\rightarrow$  reakciója

12. oldal, 2. sor: ismert példa  $\rightarrow$  ismerünk példákat

12. oldal, 12. sor: amely  $\rightarrow$  amelynek

12. oldal, –9. sor: reakciórendszerekben  $\rightarrow$  reakciórendszerek

14. oldal, 4. sor: nagy száma  $\rightarrow$  sokfélesége

15. oldal, 5. sor: hivatkozott  $\rightarrow$  idézett

16. oldal, 17. sor: majd 6.2.3  $\rightarrow$  majd a 6.2.3

18. oldal, 7. sor: energiabetáplálás képzelt el  $\rightarrow$  energiabetáplálást feltételezett

18. oldal, 11. sor: hivatkozott  $\rightarrow$  idézett

18. oldal, 9. sor: természetese  $\rightarrow$  természetesen

18. oldal, –4. sor: értekezésben  $\rightarrow$  értekezés

19. oldal, –11. sor: elkezdésékor  $\rightarrow$  elkezdésekor

21. oldal, 6. sor: az  $f(c_1, c_2, c_3, \dots, c_k)$  függvény  $\rightarrow$  az  $f$  invertálható függvény

25. oldal, 24. sor: zárófejezetében a publikált  $\rightarrow$  záró fejezetében a mások által publikált

27. oldal, 9. sor: Saito and  $\rightarrow$  Saito és

28. oldal, 1. sor: A4.1. ábra  $\rightarrow$  A4.2. ábra

29. oldal, –2. sor: szabadentalpia  $\rightarrow$  szabadentalpia-sűrűség

40. oldal, –4. sor: nyílt rendszerek termodinamika analízise  $\rightarrow$  Nyílt rendszerek termodinamikai analízise

45. oldal, 5. sor: valódi egyensúly  $\rightarrow$  a kinetikai differenciálegyenlet pozitív stacionárius pontja

52. oldal, 17. sor: paraméter  $\rightarrow$  paramétert

53. oldal, 10. sor: van  $\rightarrow$  van,

53. oldal, –2. sor: részecskéknek  $\rightarrow$  részecskének

54. oldal, 9 – 10. sor: elsőrendű reakcióhálózat  $\rightarrow$  rekeszrendszer (vö.  $X \rightarrow Y + Z$ )

55. oldal, 14. sor: differenciálegyenlet-rendszert  $\rightarrow$  differenciálegyenlet-rendszer
56. oldal, 6. sor: értékét  $\rightarrow$  értékét a
56. oldal, –6. sor: komplex függvénytanra  $\rightarrow$  komplex számok használatára
58. oldal: a szummák alatti szövegek tipográfiája hibás
60. oldal, 13. sor:  $k_{21} > 0, k_{12} = 0 \rightarrow k_{12} > 0, k_{21} = 0$
61. oldal, 11. sor: probléma  $\rightarrow$  probléma a
62. oldal, 10. sor: megfordítható,  $\rightarrow$  megfordítható
62. oldal, 13. sor: ez  $\rightarrow$  ez az
64. oldal, –3. sor: számok  $\rightarrow$  számok a
70. oldal, 7. sor: adják  $\rightarrow$  adja
70. oldal, 7. sor: Ezt  $\rightarrow$  Ez
74. oldal, 15. sor: egyenlettel  $\rightarrow$  egyenlettel.
108. oldal, 3. sor: ábrán  $\rightarrow$  ábra
109. oldal, 12. sor: eloszlási függvény  $\rightarrow$  eloszlásfüggvény
109. oldal, 13. sor: két bétaeloszlásból összetett képlet  $\rightarrow$  két bétaeloszlás keveréke
110. oldal, 1. sor: A2.2  $\rightarrow$  A6.2
118. oldal, 24. sor: figyelembe vételére  $\rightarrow$  figyelembevételére
121. oldal, 14. sor: kiindulás  $\rightarrow$  kiindulási
124. oldal, 9. sor: valószínűsíti  $\rightarrow$  mutatja
124. oldal, –1. sor: sem sokkal kisebb  $\rightarrow$  sokkal kisebb!
129. oldal, 4. sor: enantiomerfeleslegek  $\rightarrow$  enantiomerfeleslegek
131. oldal, 2. sor: kísérletet  $\rightarrow$  kísérletek
133. oldal, 3. sor: Runge-Kutta módszer  $\rightarrow$  Runge–Kutta-módszer

## Hivatkozások

- [1] M. Feinberg. Necessary and sufficient conditions for detailed balancing in mass action systems of arbitrary complexity. *Chem. Eng. Sci.*, 44(9):1819–1827, 1989.
- [2] A. G. Fredrickson. Stochastic triangular reactions. *Chem. Eng. Sci.*, 21:687–691, 1966.
- [3] D. A. McQuarrie. Corrections: Stochastic approach to chemical kinetics. *Journal of Applied Probability*, 5(2):484–485, 1968.
- [4] F. Sagués, L. Ramírez-Piscina, and J. M. Sancho. Stochastic dynamics of the chlorite-iodide reaction. *J. Chem. Phys.*, 92(8):4786, 1990. A recently proposed theoretical framework appropriate to the study of the stochastic behavior of several chemical systems is used to analyze the irreproducibility of the observed reaction times in the chlorite-iodide clock reaction. Noise terms are incorporated.
- [5] F. Sagués and J. M. Sancho. A Langevin approach to the macroscopic stochasticity of chemical systems. *J. Chem. Phys.*, 89(6):3793, 1988. Multiplikatív zaj.
- [6] K. Singer. Application of the theory of stochastic processes to the study of irreproducible chemical reactions and nucleation. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 15:92–106, 1953.
- [7] A. Szabó. Fluctuations in the polymerization of sickle hemoglobin: a simple analytical model. *J. Mol. Biol.*, 199:539–542, 1988.

Budapest, 2013. január 10.

(Tóth János)  
a matematikatudomány kandidátusa  
habilitált egyetemi docens